

# 公告本

339411

6/13

申請日期	87. 11. 9
案 號	87118595
類 別	A61B 5/4

A4

C4

369411

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、發明 新型 名稱	中 文	電流式非酵素法尿酸檢測可拋棄式電極試片、其製法及用途
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	吳坤烈 沈燕士 謝俊龍
	國 稷	中華民國
	住、居所	新竹市科學園區園區二路47號303室
三、申請人	姓 名 (名稱)	五鼎生物技術(股)公司
	國 稷	中華民國
	住、居所 (事務所)	新竹市科學園區園區二路47號303室
	代表人 姓 名	沈燕士

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

PTT3W5Gv6 0.23, 18:07:48 2014

四、中文發明摘要（發明之名稱：電流式非酵素法尿酸檢測可拋棄式電極試片、其製法及用途）

本發明關於一種電流式非酵素法尿酸檢測可拋棄式電極試片、其製法及用途。其係利用控制檢測尿酸之電極試片反應於pH值介於7.0至10.0之間，以及400mV以下之低操作電壓，而以非酵素法分析液體樣品中尿酸濃度。其應用於人體尿酸濃度檢測時，可克服血中干擾物之影響，不受血液中維生素C正常濃度15倍以下之干擾，不僅可以檢測血清，更可直接以全血為檢體檢測尿酸濃度。檢測尿酸之電極試片係以水溶性氧化還原電子媒介物修飾電極，使尿酸分析操作簡便，方便攜帶使用，而且電極製作簡單，適合大量生產。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要（發明之名稱：

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號：  有  無主張優先權

本案在向中華民國提出申請前未曾向其他國家提出申請專利。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

## 五、發明說明(1)

### 發明領域

本發明係關於一簡便可自行操作以檢測液體中尿酸濃度之電極試片，以及其製法及用途，更具體言之，係一利用以水溶性氧化還原電子媒介物修飾之電流式非酵素法檢測原理，且具有可居家使用、可拋棄的特色，及不受液體中其它物質干擾而可準確測得尿酸濃度之電極試片，以及其製法及用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 發明背景

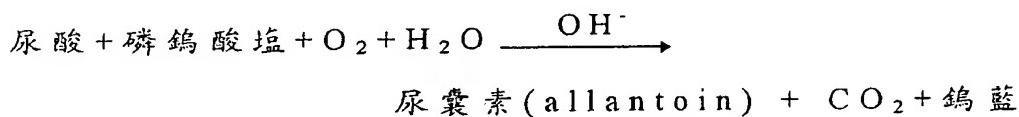
尿酸(uric acid)是普林(purine)代謝的最後產物，大部份經由腎臟隨尿液排出體外，少量則隨消化道排出。當尿酸來源過多或腎臟機能障礙時，都會造成血液中尿酸濃度升高，當超過 $7 \text{ mg/dL}$ 時即為高尿酸血症(hyperuricemia)。尿酸不易溶於血液，當濃度超過可溶極限時，將會造成過飽和現象，而產生尿酸鹽的結晶，逐漸沉積在皮膚表層、關節部份，尤其、大腳(姆)指根部，而造成痛風(gout)。因此測定血液中尿酸將有助於痛風之診斷，高尿酸血症中除可能發展成爲痛風外，其餘則與淋巴障礙、慢性溶血性貧血、核酸代謝增加、腎臟機能障礙等有關。除器官、組織機能之障礙外，高熱量食物及飲酒也是造成高尿酸血症甚至痛風的主因，因此早期診斷與定期監測將有助於飲食控制及居家護理，並可有效降低患率及傷害。若能開發價廉且測試簡便之系統，可鼓勵自行測試作預防，有其必要性。

## 五、發明說明(2)

尿酸之定量方法基本上有重量法、滴定法、還原法及酵素法。重量法與滴定法係利用尿酸與鎂、銨、銅等形成不溶性沉澱物，經純化後予以定量；惟此兩種方法繁雜且不精確，目前已不適用於分析尿酸。當前一般臨床生化檢驗係採用還原法或酵素法以檢測尿酸，以下茲就還原法及酵素法加以說明：

### (一) 還原法

主要反應及原理如下：



利用尿酸於鹼性溶液( $\text{pH}=9\sim10$ )中與磷鎢酸鹽(phosphotungstate)進行氧化作用而產生鎢藍(tungsten blue)，並以 $660\sim740\text{ nm}$ 波長比色以求出尿酸含量。然而其缺點在於：一、樣品中之維生素C會影響其正確性；二、此法操作複雜，所需之藥劑種類眾多且不易保存，必須由專業人員操作；三、檢體須先經脫蛋白之前處理；及四、所需之設備昂貴。

### (二) 酵素法

酵素法中主要以光學比色法及電化學法來偵測尿酸，主要可區分成①尿酸酶(uricase)-紫外線吸收法②尿酸酶-過氧化酶(peroxidase)法③尿酸酶-觸酶法(catalase)④尿酸酶-電極法，其中前三者係利用系統反應後之產物呈色，以比色法來定量尿酸，一般醫院的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(3)

中央式生化實驗室所採用的全自動生化分析儀皆以光學比色法為主，其檢體須經處理成血清(漿)後，始可進行檢測。此自動生化分析儀之優點在於方便處理大量檢體、全自動、快速；然而上述特點對居家護理使用有其不適用性，蓋因須由專業人員操作，使用藥劑保存不易以及儀器設備昂貴。

尿酸酶-電極法係利用電化學法偵測尿酸。一般利用電化學法所製成之電極可區分成兩類：酵素電極(enzyme electrode)，和非酵素電極(non-enzyme electrode)。目前文獻所提及之偵測尿酸的酵素電極，因其保存不易，製程複雜，控制條件繁雜等因素，無法大量生產，只適合研究使用。而非酵素電極則有如下研究提出：

早期 Park G, Adams RN, White WR (Anal. Lett., 1972; 5:887) 利用以碳為主電極(carbon-based electrode)檢測尿酸電化學氧化反應後所產生之電流訊號來定量尿酸。然而，此反應系統在酸性溶液中常遭維生素C(ascorbic acid)之干擾而影響準確性。因此，許多研究針對避免干擾物之影響以及提高對尿酸之特異性的改善。例如：

Cai X., K. Kalcher, C. Neuhold and B. Ogorcova (Talanta, 1994; 41:407~413) 利用碳膠電極(carbon paste electrode)置於鹼性溶液中，施以1.4V vs SCE作陽極極化處理40秒，如此可使尿酸之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(5)

$\text{Pb}_x\text{O}_{7-x}$  (ruthenium oxide pyrochlore) 修飾之玻璃狀碳電極 (glassy carbon electrode) 以 Osteryoung square-wave voltammetry 檢測尿酸，其氧化電位位於  $+0.65\text{ V vs Ag/AgCl}$ ；而維生素C之氧化電位位於  $0.5\text{ V vs Ag/AgCl}$ ，此電極可容忍維生素C之濃度為尿酸之10倍範圍內不受干擾。此電極適用於pH為1之酸性環境下作檢測，其偵測之線性範圍為  $7.5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-7}\text{ M}$  ( $1.26 \sim 0.0084\text{ mg/dL}$ )，偵測極限達  $1.1 \times 10^{-7}\text{ M}$  ( $0.0018\text{ mg/dL}$ )。其缺點為：一、所使用之儀器特殊，價格昂貴；二、檢測範圍不符合一般診斷檢測範圍；三、不適用於一般居家使用；四、電極製程複雜無法量產；及五、此系統僅適合研究用。

Markas A.T. Gilmort and John P. Hart (Analyst, 1992; 117:1299~1303) 以含有L-維生素C氧化酶 (L-ascorbic acid oxidase) 且經Nafion修飾網印之以碳為主電極 (carbon-based electrode) 之表面，用以檢測尿酸。修飾目的為減少維生素C之干擾，同時增加對尿酸之特異性。此電極最佳之反應系統為pH於5.5環境下，操作電壓於  $+0.4\text{ V vs SCE}$ ，可檢測之線性範圍  $5.08\text{ }\mu\text{M} \sim 151\text{ }\mu\text{M}$  ( $0.085 \sim 2.54\text{ mg/dL}$ )，偵測極限為  $2.54\text{ }\mu\text{M}$  ( $0.043\text{ mg/dL}$ )，可容忍維生素C之濃度為  $0.53\text{ mM}$  ( $9.34\text{ mg/dL}$ ) 以下，不會影響檢測尿酸之準確性。惟其缺點為：一、此電極雖然可適用於量產，但其製造步驟多，且須添加L-維生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (6)

素C氧化酶，成本高；二、檢測之線性範圍不符合一般診斷檢測範圍；及三、其檢體須作前處理，不適合一般居家簡易操作使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 發明概述

本發明之一目的在於提供一種非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片，其藉由檢測尿酸之電極試片於 $400\text{mV}$  ( $0.4\text{V}$ ) 以下之低操作電壓，以及控制電化學反應之pH值在 $7.0 \sim 10.0$ 下進行電化學反應，而能直接分析液體樣品中尿酸濃度。於檢測血液樣品時，其不僅可以檢測血清中尿酸濃度，更可以直接量測全血樣品，克服血液中譬如維生素C之影響。

本發明之另一目的在於提供一種以水溶性氧化還原電子媒介物修飾之非酵素尿酸檢測電極試片，利用網印技術將電子媒介物印刷於電極上，免除使用昂貴之尿酸酶及L-維生素C氧化酶，製作簡單且適合大量生產，為製造價格低廉、可拋棄式電極的理想方法。

本發明之次一目的在於提供一種簡易製造非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片之方法，由於不需要生物活性層，可簡化電極的製造步驟，不僅縮短流程，增加效率，更由於可直接以網版印刷製造，快速而且可大量製造，供應大眾普遍使用。

本發明之再一目的在於提供一種製造非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片之方法，其可直接以一個網印步驟完成載

## 五、發明說明(7)

體層及電子媒介物之網版印刷，簡化傳統含酵素之片狀電極試片的製程中必須以二個步驟完成載體層、酵素及電子媒介物之網版印刷。

本發明之又一目的在於提供一種快速、方便又可以安全檢測液體中尿酸的方法，其係將液體樣品直接滴上於非酵素法可拋棄式尿酸檢測電極試片上，則檢體中之尿酸經氧化還原反應，即能以簡便之方式檢測。其於人體尿酸濃度檢測甚至適合居家護理使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 圖式簡單說明

本發明將以下列圖示進一步說明，其中

圖1a表示本發明電極試片一具體實施例之上視圖；

圖1b表示本發明電極試片一具體實施例之前視圖；

圖2a表示本發明電極試片一具體實施例之製造步驟，其中於電絕緣基板上以網印印出一層至少包含一陽極與一陰極之導電膜；

圖2b表示本發明電極試片一具體實施例之製造步驟，其中於導電膜上網版印刷一層局部電絕緣層，保留部分裸露的導電膜以形成陽性接頭、陰極接頭、工作電極及參考電極；

圖2c表示本發明電極試片一具體實施例之製造步驟，其中將漿狀調合材料網版印刷於工作電極及參考電極所形成的反應膜層區域；

圖2d表示本發明電極試片一具體實施例之製造步

## 五、發明說明 (8)

驟，其中將反應膜層乾燥後覆蓋一層保護膜於其上：

圖3表示本發明與COBAS MIRA生化分析儀檢測血清樣品中尿酸含量之比較；和

圖4表示本發明檢測全血樣品中尿酸含量與COBAS MIRA生化分析儀檢測相同樣品之血清中尿酸含量之比較。

### 圖式元件符號說明

- 1 . . . 電絕緣基板
- 2 . . . 導電膜
- 3 . . . 電絕緣層
- 4 . . . 反應膜層
- 5 . . . 保護膜
- 6 . . . 陰極接頭
- 7 . . . 陽極接頭
- 8 . . . 工作電極
- 9 . . . 參考電極

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 發明詳細說明

本發明關於一種非酵素且含有水溶性氧化還原電子媒介(redox mediator)物修飾之電極試片，其配合測試系統所設定之低電壓於+400mV以下，以該電子媒介物與尿酸所產生之氧化還原電流為電化學反應之測定訊號，可非常特異且靈敏地測試液體中尿酸含量，而不受液體中其他成份之干擾。易言之，由於本發明中非酵素電極檢測尿酸方

## 五、發明說明(9)

法採用電化學反應原理，可直接檢測液體中尿酸含量；其應用於人體尿酸濃度之檢測，可直接以全血做為檢體，而不似其他應用呈色反應原理之生化分析儀只能檢測血清，因全血中血球及蛋白質會干擾呈色之判讀結果。

本發明即在於提供一種非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片，包含：

一電絕緣基板；

一導電膜，位於該電絕緣基板之一表面上，形成兩互相不連接的陽極部分與陰極部分；

一電絕緣層，局部覆蓋住該導電膜，使得該導電膜之陽極部分未被該電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一參考電極和另一端形成一陽極接頭，而該導電膜之陰極部分未被該電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一工作電極與另一端形成一陰極接頭；以及

一反應膜層，係由一載體及電子媒介物所組成，至少覆蓋前述工作電極與參考電極之區域，且與之個別互相連接；其中該載體係由超微粒纖維、高分子聚合物及緩衝溶液所組成，電子媒介物則是由還原電位比尿酸低之電解質所組成。

根據本發明之非酵素尿酸檢測電極試片，其一具體實施例之外觀示意圖請參考圖1a和圖1b，由圖可見此電極為一矩形片狀。而圖1a和圖1b分別為該尿酸檢測電極試片之上視圖及前視圖；其結構上大致包含電絕緣基板1，位於電絕緣基板表面上之導電膜2，局部覆蓋於導電膜2之上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (10 )

的電絕緣層3，以及與檢品產生電化學反應之反應膜層4。

於本發明中電絕緣基板1必須具有平直的表面、電絕緣特性以及耐40°C~80°C加熱處理之耐熱能力，以便於加熱處理並增加導電膜2之導電度及附著性；適用之材料如聚氯乙烯(PVC)板、玻璃纖維板(FR-4)、聚酯(polyester suphone)、電木板、PET板、PC板、玻璃板、陶瓷板(CEM-1)等其中之任一種。

導電膜2至少包括有二條對稱分離且互不相接觸的陽極部分與陰極部分，用以連接電流式感測器裝置；陰極部分以電絕緣層3局部覆蓋，裸露兩端分別是工作電極和陰極接頭，而陰極部分之工作電極隨後以反應膜4覆蓋之，用於檢測檢品在電化學反應時誘發之電效應，陰極接頭則用以連接電流式感測裝置。陽極部分同樣以電絕緣層3局部覆蓋，裸露兩端分別是參考電極和陽極接頭，而陽極部分之參考電極隨後以反應膜4覆蓋之，用以配合工作電極對檢品作電效應的檢測，陽極接頭則用於連接前述感測裝置。

根據本發明之非酵素尿酸檢測電極試片中，電絕緣層3以不覆蓋住該陽極接頭、陰極接頭、工作電極、參考電極之情況下被覆於該基材1之同一側表面上。該電絕緣層的合適厚度為0.6毫米(mm)或以上，而使得未覆蓋電絕緣層3之工作電極與參考電極兩部分形成一反應區域，此反應區域為反應膜層4所覆蓋，以利滴放檢品。

反應膜層4即一水溶性氧化還原電子媒介物與載體所組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (11 )

成，其中載體為一種適用於網版印刷之漿狀調合材料，其組成份包括超微粒纖維 (microcrystalline cellulose)、高分子聚合物以及緩衝溶液。此超微粒纖維之作用在於吸收檢體，由於檢體的親水性使得為其不易著附具疏水性之導電膜，因此需要超微粒纖維加強吸附能力，使得訊號得以充分傳達至導電膜。另一方面，為了適用於網版印刷的大量快速印製，超微粒纖維之大小必須在  $100 \mu m$  以下，使網印顆粒能夠均勻分布，否則網印面積上顆粒分布不均勻將造成導電不良或局部區域訊號無法傳遞。此超微粒纖維佔反應膜層組成配方重量百分比之 5% 至 40%。

載體組成份之高分子聚合物可選自聚乙稀醇 (PVA)、聚乙稀吡咯酮 (PVP)、聚乙二醇 (PEG)、白明膠 (gelatin)、羧基甲基纖維素 (CMC; carboxymethyl cellulose)、甲基纖維素 (methyl cellulose)、或其混合物，且佔反應膜層組成配方重量百分比之 5% 至 40%。此高分子聚合物之作用在於使反應膜層具有一定的黏稠度，而適用於網版印刷製造，如此得以將反應膜層分散均勻塗布於電絕緣基板上。

載體組成份之緩衝溶液可由磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、硼酸鹽、檸檬酸或三甲醇氨基甲烷 (Tris) 等所組成，且佔反應膜層組成配方重量百分比之 0.5% 至 6%。此緩衝溶液係用以將反應膜層與尿酸反應之 pH 值調整為 7.0 至 10.0。

反應膜層 4 之另一組成份為電子媒介物，此電子媒介物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(12)

係由還原電位較尿酸低之電解質所組成。其與尿酸反應後，本身由氧化狀態還原成還原狀態，而藉由施加一外加電壓，促使電子媒介物由還原狀態逆反應回復為氧化狀態，此時化學反應的電位、電阻、或電流變化，可由導電膜與反應膜層接觸之工作電極與參考電極傳導至導電膜另一端之陰極接頭與陽極接頭。當此尿酸檢測電極試片與一感測器連接，此感測器可藉由一電壓輸出裝置給與電極試片一外加電壓，以及一訊號接收裝置，將前述化學反應的電位、電阻、或電流變化接收，並藉由一顯示裝置將訊號轉換成尿酸濃度顯示。本發明之具體實施例中使用鐵氰化鉀作為電子媒介物，藉以示電子媒介物之實施。反應膜層組成份之電子媒介物佔反應膜層組成配方重量百分比之2%至10%。

本發明應用之檢體以液體為主，當以全血作為尿酸檢測檢體時之一困擾來自其他血液成分的干擾，主要為維他命C。本發明為了克服這些干擾，配合反應膜層成分的設計，發現電化學反應在pH 7.0~10.0將電極試片的施加電壓低於400mV時，除非維他命C的濃度超過正常血液中維他命C濃度的15倍以上，否則將不會干擾血液中尿酸的檢測，也因此得以製成簡便可居家護理使用的檢測電極試片及檢測裝置。

根據本發明，最後在尿酸檢測電極試片之反應膜層上可覆蓋一層保護膜5，以保護反應膜層。

本發明之另一特色為不須使用生物活性物質如酵素，不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (13 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

僅能簡化尿酸檢測電極試片之製程，而且能降低生產成本並提高電極存放之時間並能放寬其存放之限制條件。傳統使用生物活性物質如酵素之檢測電極試片，雖然可以利用網狀印刷大量製造，而且也可製成可拋棄式，然而於製備過程必須先將載體網印於電絕緣基板上，然後再將酵素及電子媒介物網印於其上，不僅需要兩階段製造程序，更由於酵素成本較高，且必須有特殊儲存方式與設備，不僅耗時又不經濟；更甚者，活性物質對於製程操作條件要求較高，一但製程條件稍有變動，通常必須報廢整批產品。本發明中不含活性物質之尿酸檢測電極可以利用一次程序即將載體與電子媒介物網印於電絕緣基板上，不僅提高製程效率，而且沒有含生物活性物質之檢測電極試片對於製程的高靈敏度與要求，並能減少製造成本。

本發明並提供一種製造非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片之方法，包含：

(a) 於一電絕緣基板之一表面上覆蓋一導電膜，使該導電膜形成兩互相不連接的陽極部分與陰極部分；

(b) 覆蓋一電絕緣層以局部覆蓋住導電膜，使該導電膜陽極部分未被電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一參考電極和另一端形成一陽極接頭，導電膜陰極部分未被電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一工作電極與另一端形成一陰極接頭；以及

(c) 以網版印刷術將反應膜層印刷至電絕緣基板上，此反應膜層至少覆蓋該工作電極與參考電極之區域，且與之

## 五、發明說明 (14 )

個別互相連接，而且該反應膜層係由載體及電子媒介物所組成；其中該載體係由超微粒纖維、高分子聚合物及緩衝溶液所組成，而電子媒介物則是由還原電位比尿酸低之電解質所組成。

依本發明製造尿酸檢測電極試片之方法，首先在一平板基材之任一平直表面上以網版印出至少一層且至少包含互相獨立不連接之一陽極與一陰極的導電膜2，如圖2a所示。導電膜的材料可以是碳膠、金膠、銀膠、碳銀混合膠、揮發性石墨、或銅膠中之任一種或其組合(譬如印銀膠後再印碳膠)，其為適合網版印刷的導電性漿狀材料，然後在40~80°C之下烘乾。

於本發明製法之(b)步驟，係以網版印刷在印有導電膜之同一側表面上印刷一層厚度為0.6mm或以上的電絕緣層，且保留部份裸露的導電膜以形成陰極接頭6、陽極接頭7、工作電極8及參考電極9，如圖2b所示。該工作電極8及參考電極9所形成之圓形區域或其他合適形狀區域即為反應膜層之區域。

於(c)步驟中以網版印刷術，將超微粒纖維、高分子聚合物(譬如：聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)、白明膠(gelatin)、羧基甲基纖維素(CMC; carboxymethyl cellulose)、甲基纖維素(methyl cellulose)、或其混合物)、緩衝溶液(如：磷酸鹽、硼酸鹽、檸檬酸、三甲醇氨基甲烷)及電子媒介物所調製之漿狀調合材料，網印於前述之反應膜層4之圓形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (15 )

區域表面，如圖 2c 所示。

依據本發明之製造尿酸檢測電極試片之方法中，可進一步將前述反應膜於 40~80°C 下乾燥；而且視情況需要，可在前述電絕緣層 3 之表面上反應膜層 4 之圓形區域及其四周塗佈粘膠，並且粘覆上保護膜 5，如圖 2d 所示，而完成不需生物活性成分之尿酸檢測電極試片。

由於尿酸氧化後其電子可傳遞至碳膠電極等而予以偵測，因此本發明製法中可使用各種網印電極技術以製造非酵素法之尿酸感測系統。而本案發明人之一另一中華民國專利申請案號 85109554 所揭示之網印電極技術亦非常適用於本發明製法中。

本發明非酵素電極試片之檢測方法相當容易於片狀碳膠電極試片之電化學測定器中進行，將全血直接滴上檢體反應區，則檢體中尿酸經氧化還原反應，利用尿酸測試儀即可很容易地測得反應所產生之電流。這種電化學反應技術即為目前已被廣泛應用於血糖檢測之電化學反應式血糖監測器之反應原理。以氧化還原電子媒介物作為傳遞尿酸對電極氧化反應之訊號，而以控制電化學反應於 pH 7.0~10.0 及降低操作電壓於 400 mV 以下作為降低其他干擾物質諸如葡萄糖、維生素 C 等之干擾的方法，並以此方法應用於直接檢測全血中之尿酸則以本發明為首例。

本發明亦提供一種尿酸檢測儀器，包含一種非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片及一感測器，可直接分析液體(包含血液)之尿酸含量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (16 )

其中該電極試片包含：

一電絕緣基板；

一導電膜，位於該電絕緣基板之一表面上，形成兩互相不連接的陽極部分與陰極部分；

一電絕緣層，局部覆蓋住該導電膜，使得該導電膜之陽極部分未被該電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一參考電極和另一端形成一陽極接頭，而該導電膜之陰極部分未被該電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一工作電極與另一端形成一陰極接頭；以及一反應膜層，係由一載體及電子媒介物所組成，至少覆蓋前述工作電極與參考電極之區域，且與之個別互相連接；其中該載體係由超微粒纖維、高分子聚合物及緩衝溶液所組成，電子媒介物則是由還原電位比尿酸低之電解質所組成；和該感測器與尿酸檢測電極試片之陽極接頭與陰極接頭連接，且係由一電壓輸出裝置，一訊號接收裝置，以及一顯示裝置所組成；該電壓輸出裝置能輸出  $400\text{mV}$  以下之電壓至該尿酸感測電極試片之反應膜層，促使反應膜層與檢體尿酸反應後之電子媒介物由還原狀態氧化成為氧化狀態，而此訊號接收裝置能將此狀態改變時的電流、電壓或電阻值接收，並傳回顯示裝置，藉此顯示檢體的尿酸含量。

本發明檢測方法中在  $400\text{mV}$  以下之低操作電壓配合  $\text{pH } 7.0 \sim 10.0$  之電化學反應條件下，可避免體內其他易被氧化物質同時被氧化所造成之干擾，維生素C雖其氧化還原電位較尿酸低，但在本系統中血液樣品中維生素C濃度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

八  
線

## 五、發明說明 (17)

在人體正常濃度15倍之範圍內，對尿酸分析所產生之干擾訊號很小，不致影響尿酸之測定，因此本發明不需使用對尿酸具有特異性且昂貴之尿酸酶，即可避免干擾，而能準確測得血液中尿酸之含量。

茲以下列實例予以詳細說明本發明，唯並不意味本發明僅侷限於此等實例所揭示之內容。

### 實例 1：

在一聚氯乙烯(PVC)板基材之一平直表面上以網版印出互相獨立不連接之一陽極與一陰極的碳膠導電膜2，然後在40~80°C之下烘乾。隨即在印有導電膜2之同一側表面上網版印刷一層厚度為0.6mm的電絕緣層3，且保留部份裸露的導電膜以形成陰極接頭6、陽極接頭7、工作電極8及參考電極9。該工作電極8及參考電極9所形成之圓形區域即為反應膜層4之區域。

之後將含下列配方成份及比例之漿狀調合材料以網版印制技術，網印於前述之反應膜層4之圓形區域表面。

超微粒纖維(粒子大小：平均20μm)	21.2%
聚乙二醇(PEG, polyethylene glycol)	0.3%
聚乙烯吡咯酮(PVP, polyvinyl pyrrolidone)	13.4%
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04%
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.1%
H <sub>2</sub> O	59.96%
鐵氰化鉀(potassium ferricyanide)	5%

## 五、發明說明 (18 )

於網印反應膜層4之後，於40~80°C下乾燥。而且於電絕緣層3之表面上反應膜層4之圓形區域及其四周塗佈粘膠，並且粘覆上保護膜5將反應膜層4覆蓋於其下，而完成不需生物活性成分之尿酸檢測電極試片。

將製得之非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片，以全血進行血液中尿酸之含量測試，發現以本發明尿酸檢測電極試片所測得之尿酸濃度與傳統方式測得者一樣，見圖3以本發明與COBAS MIRA生化分析儀檢測血清樣品中尿酸含量之比較，以及圖4以本發明檢測全血樣品中尿酸含量與COBAS MIRA生化分析儀檢測相同樣品之血清中尿酸含量之比較。由此可知，本發明非酵素型尿酸檢測電極試片可準確測得血液中尿酸濃度，並且可以全血直接進行測試，不需血液前處理等步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

### 實例2：

重複實例1之步驟，除漿狀調合材料之配方成份及比例改比下列替代。

超微粒纖維(粒子大小：平均2.0 μ m)	21.2 %
聚乙二醇(PEG, polyethylene glycol)	19.8 %
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.7 %
檸檬酸(citric acid)	1.5 %
H <sub>2</sub> O	52.8 %
鐵氰化鉀(potassium ferricyanide)	4 %

## 五、發明說明 (19)

將製得之非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片，以全血進行血液中尿酸之含量測試，發現以本發明尿酸檢測電極試片所測得之尿酸濃度與傳統方式測得者一樣。由此可知，本發明非酵素型尿酸檢測電極試片可準確測得血液中尿酸濃度，並且可以全血直接進行測試，不需血液前處理等步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

### 實例 3：

重複實例1之步驟，除漿狀調合材料之配方成份及比例改比下列替代。

超微粒纖維(粒子大小：平均 $20\text{ }\mu\text{m}$ )	35%
聚乙矯醇(PVA, polyvinyl alcohol)	13%
聚乙矯吡咯酮(PVP, polyvinyl pyrrolidone)	7%
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.7%
H <sub>2</sub> O	36.8%
鐵氰化鉀(potassium ferricyanide)	6%

將製得之非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片，以全血進行血液中尿酸之含量測試，發現以本發明尿酸檢測電極試片所測得之尿酸濃度與傳統方式測得者一樣。由此可知，本發明非酵素型尿酸檢測電極試片可準確測得血液中尿酸濃度，並且可以全血直接進行測試，不需血液前處理等步驟。

## 五、發明說明 (20 )

驟。

實例 4 :

重複實例 1 之步驟，除漿狀調合材料之配方成份及比例改  
比下列替代。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

超微粒纖維(粒子大小：平均 $20 \mu m$ )	20 %
聚乙烯吡咯酮(PVP, polyvinyl pyrrolidone)	2.8 %
聚乙醇(PVA, polyvinyl alcohol)	3.5 %
聚乙二醇(PEG, polyethylene glycol)	12 %
白明膠(gelatin)	2.1 %
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.7 %
檸檬酸(citric acid)	1.5 %
H <sub>2</sub> O	54.4 %
鐵氰化鉀(potassium ferricyanide)	3 %

將製得之非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片，以全血進行血液中尿酸之含量測試，發現以本發明尿酸檢測電極試片所測得之尿酸濃度與傳統方式測得者一樣。由此可知，本發明非酵素型尿酸檢測電極試片可準確測得血液中尿酸濃度，並且可以全血直接進行測試，不需血液前處理等步驟。

由上述實例清楚可知，本發明不需要生物活性層之尿酸檢測電極試片，可以簡化電極的製造步驟並且縮短製造流

## 五、發明說明 (21 )

程和增加效率，更可以利用在 pH 7.0~10.0 反應條件下，控制尿酸電極反應於 400 mV 以下之低電壓，克服血中干擾物之影響，而直接使用全血樣品以非酵素法準確分析血液中尿酸濃度。

本發明的方法和特徵，經上述實例說明將更為明顯，現應瞭解的是，任何不脫離本發明精神下所為之修飾或改變，皆屬本發明意圖保護者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

印

## 六、申請專利範圍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1. 一種非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片，包含：  
一電絕緣基板；  
一導電膜，位於該電絕緣基板之一表面上，形成兩互相不連接的陽極部分與陰極部分；  
一電絕緣層，局部覆蓋住該導電膜，使得該導電膜之陽極部分未被該電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一參考電極和另一端形成一陽極接頭，而該導電膜之陰極部分未被該電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一工作電極與另一端形成一陰極接頭；以及  
一反應膜層，係由一載體及電子媒介物所組成，至少覆蓋前述工作電極與參考電極之區域，且與之個別互相連接；其中該載體係由超微粒纖維、高分子聚合物及緩衝溶液所組成，電子媒介物則是由還原電位比尿酸低之電解質所組成。
2. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中反應膜層用以與檢體接觸產生電化學反應。
3. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中載體為一種漿狀調合材料，適用於網版印刷。
4. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中載體組成份之超微粒纖維大小在  $100\mu m$  以下。
5. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中載體組成份之超微粒纖維佔反應膜層組成配方重量百分比之 5% 至 40%。
6. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中載體

## 六、申請專利範圍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

組成份之高分子聚合物係選自聚乙稀醇(PVA)、聚乙稀吡咯酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)、白明膠(gelatin)、羧基甲基纖維素(CMC; carboxymethyl cellulose)、甲基纖維素(methyl cellulose)、或其混合物。

7. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中載體組成份之高分子聚合物佔反應膜層組成配方重量百分比之5%至40%。
8. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中載體組成份之緩衝溶液係由磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、硼酸鹽、檸檬酸或三甲醇氨基甲烷(Tris)所組成。
9. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中載體組成份之緩衝溶液佔反應膜層組成配方重量百分比之0.5%至6%。
10. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中載體組成份之緩衝溶液pH值為7.0至10.0。
11. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中反應膜層組成份之電子媒介物為鐵氰化鉀。
12. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其中反應膜層組成份之電子媒介物佔反應膜層組成配方重量百分比之2%至10%。
13. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其係於40~80°C下烘乾。
14. 如申請專利範圍第1項之尿酸檢測電極試片，其於反應

339411

A8  
B8  
C8  
D8

## 六、申請專利範圍

- 膜層上可另覆蓋一層保護膜。
15. 一種製造非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片之方法，包含：
- (a) 於一電絕緣基板之一表面上覆蓋一導電膜，使該導電膜形成兩互相不連接的陽極部分與陰極部分；
  - (b) 覆蓋一電絕緣層以局部覆蓋住導電膜，使該導電膜陽極部分未被電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一參考電極和另一端形成一陽極接頭，導電膜陰極部分未被電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一工作電極與另一端形成一陰極接頭；以及
  - (c) 以網版印刷術將反應膜層印刷至電絕緣基板上，此反應膜層至少覆蓋該工作電極與參考電極之區域，且與之個別互相連接，而且該反應膜層係由載體及電子媒介物所組成；其中該載體係由超微粒纖維、高分子聚合物及緩衝溶液所組成，和電子媒介物則是由還原電位比尿酸低之電解質所組成。
16. 如申請專利範圍第15項之方法，其中電絕緣層之厚度為0.6mm或以上。
17. 一種檢測液體中尿酸濃度之方法，包含將液體檢體直接滴上申請專利範圍第1項之非酵素可拋棄式尿酸檢測電極試片上，控制尿酸電極反應於pH值介於7.0至10.0之間，以及400mV以下之低電壓，即可測出液體中尿酸濃度。
18. 一種尿酸檢測儀器，包含一種非酵素可拋棄式尿酸檢測

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

電極試片及一感測器，

其中該電極試片包含：

一電絕緣基板；

一導電膜，位於該電絕緣基板之一表面上，形成兩互相不連接的陽極部分與陰極部分；

一電絕緣層，局部覆蓋住該導電膜，使得該導電膜之陽極部分未被該電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一參考電極和另一端形成一陽極接頭，而該導電膜之陰極部分未被該電絕緣層覆蓋之裸露部分一端形成至少一工作電極與另一端形成一陰極接頭；以及

一反應膜層，係由一載體及電子媒介物所組成，至少覆蓋前述工作電極與參考電極之區域，且與之個別互相連接；其中該載體係由超微粒纖維、高分子聚合物及緩衝溶液所組成，電子媒介物則是由還原電位比尿酸低之電解質所組成；和

該感測器與尿酸檢測電極試片之陽極接頭與陰極接頭連接，且係由一電壓輸出裝置，一訊號接收裝置，以及一顯示裝置所組成；該電壓輸出裝置能輸出400mV以下之電壓至該尿酸感測電極試片之反應膜層，促使反應膜層與檢體尿酸反應後之電子媒介物由還原狀態氧化成為氧化狀態，而此訊號接收裝置能將此狀態改變時的電流、電壓或電阻值接收，並傳回顯示裝置，藉此顯示檢體的尿酸含量。

19. 如申請專利範圍第18項之尿酸檢測儀器，其中尿酸檢測電極試片係可拋棄式。

表

訂

339411

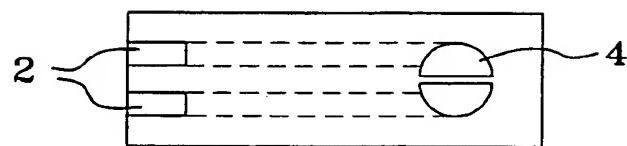


圖 1a

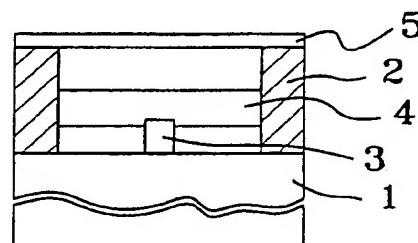


圖 1b

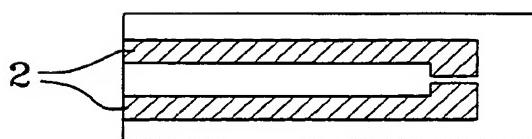


圖 2a

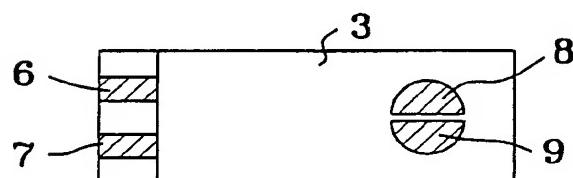


圖 2b

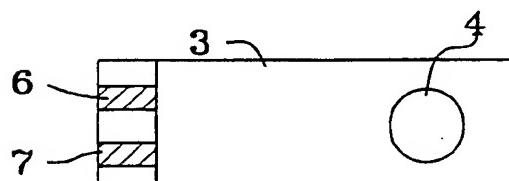


圖 2c

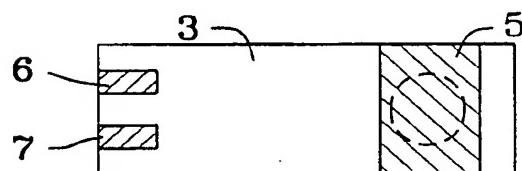


圖 2d

339411

本發明試片 [mg/dl]

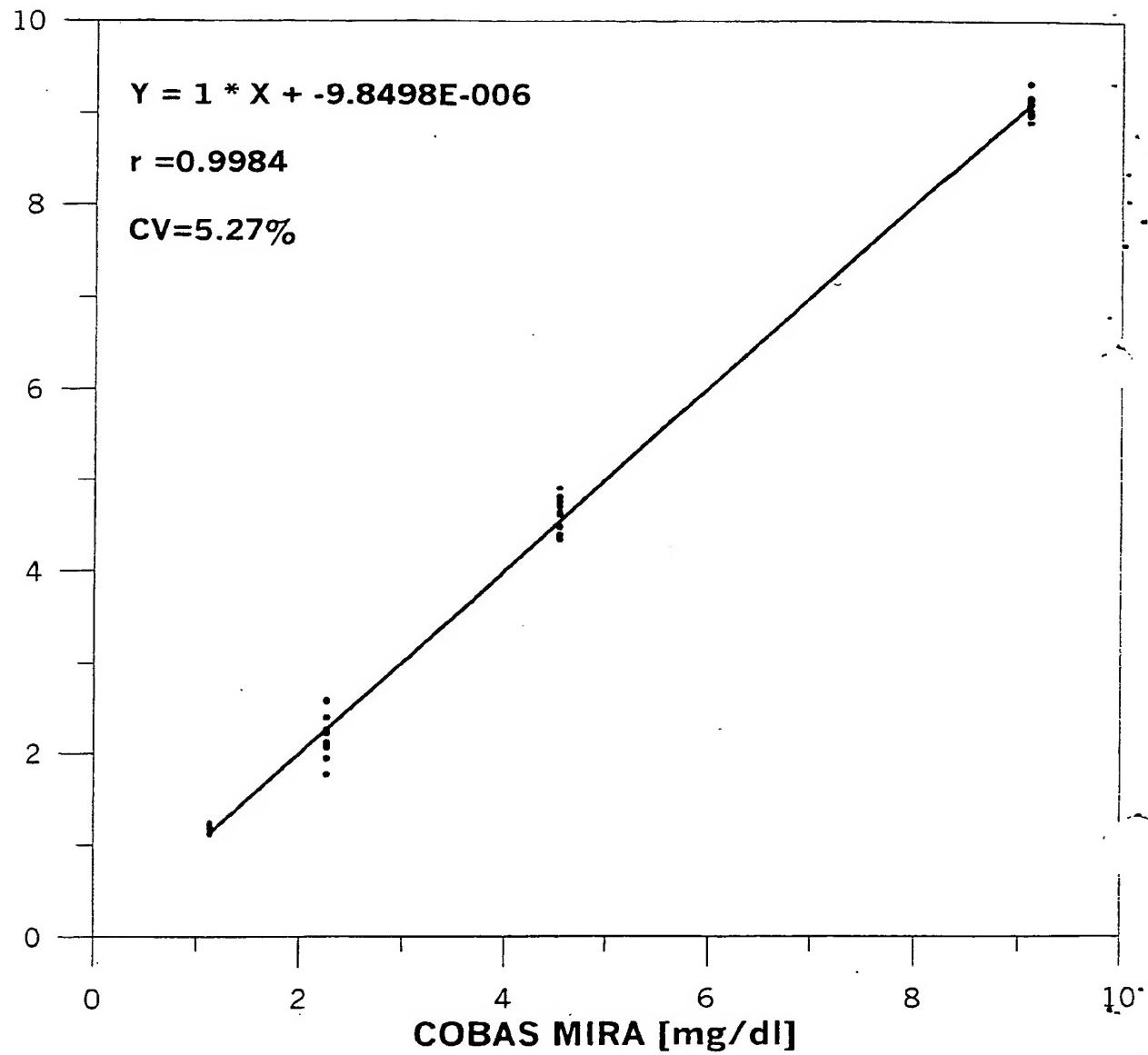


圖 3

369411

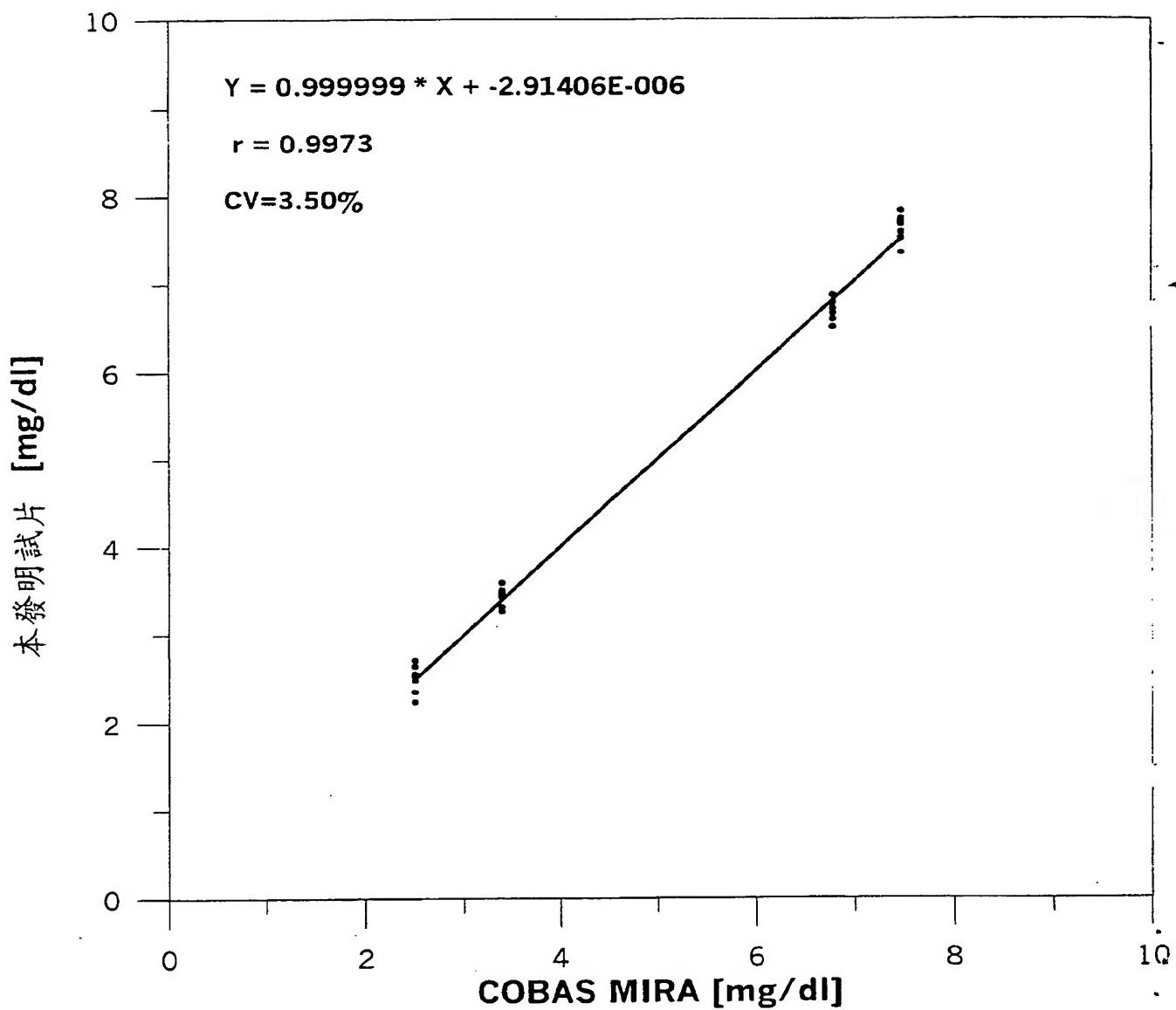


圖 4